

The effects of population structure and the genotype-phenotype map on evolutionary dynamics

Szöllősi Gergely János

Ph.D. Thesis

Advisor: **Dr. Derényi Imre**, D.Sc., associate professor

Department of Biological Physics
Eötvös Loránd University, Budapest



Graduate School of Physics

Doctoral Program for Statistical Physics, Biological Physics, and Quantum
Systems

Head of School: Dr. Horváth Zalán, regular member of HAS

Head of Program: Dr. Kürti Jenő, D.Sc., professor

2009

Bevezető

„I think that science suggests to us (tentatively of course) a picture of a Universe that is inventive or even creative; of a Universe in which new things emerge on new levels.”

Sir Karl Raimund Popper, Az első Darwin kollokvium, Darwin College, Cambridge University

Darwin a *Fajok eredetében* [1] két központi gondolattal alapozta meg az evolúcióból tudományát: (i) a fajok az eredete közös, azok rokonok a közös leszármazás folytán, (ii) a fajok és környezetük közötti szoros illeszkedés a természetes szelekció folyamatával magyarázható, melynek során az előnyös mutációkat hordozó egyedek több leszármazottat hagynak hátra. Ezt a két folyamatot erősen eltérő időskála jellemzi. A hosszú és rövid időskálák ezen kettőssége alapvető tulajdonsága az evolúciónak. Az altruizmus vagy a szexuális szaporodás fennmaradását megmagyarázni próbáló elméletek alapproblémája; a földi élet evolúciójának, a biológiai formák kibontakozásának hosszú változatlanúsággal tagolt, a geológiai rétegekben megőrkített krónikájának alapmotívuma ez a kettősség.

A hosszú és rövid időskálák fenti kettősségét kutatjuk az értekezésben prezentált munkában. Ezt a kettősséget statisztikus fizikai szemüvegen keresztül vizsgáljuk: lentől felfelé építkezve kísérünk meg statisztikai törvényszerűségeket kikövetkeztetni, a kibontakozó komplexitást megérteni, nagy számú, egyszerű (legalábbis egyszerűként kezelt), közös kényszereknek kitett egyed (egy populáció) viselkedéséből. A hosszú időskálájú evolúciós mintázatok kibontakozásában szerepet játszó két tényezővel foglalkozunk részletesen: A *populációszerkezettel* és a *genotípus-fenotípus leképezéssel*.

Módszerek

Az értekezésben bemutatott kutatás során analitikus és numerikus módszereket alkalmazunk különböző rendszerek evolúciós dinamikájának a származtatására, illetve kiszámítására. Emellett különböző eukarióta fajokból származó mikroRNS (miRNS) szekvenciák lehetséges másodlagos szerkezeteinek termodinamikai sokaságát mintavételeztük.

Tetszőleges játékot játszó egyedekből álló hierarchikus keveredési skálákkal jellemezhető populáció dinamikáját vizsgálva levezettük az azt leíró Fokker-Planck egyenletet. Hasonló megközelítést alkalmazva, az azonos fajú baktériumok közötti genetikai információcsere, azaz a szex bakteriális megfelelőjének modelljét dolgoztuk ki, a térbeli és időbeli fluktuációk figyelembevételével.

A rekombinációnak a genetikai robusztusságra kifejtett hatásának vizsgálata érdekében egyenletes és preferált hozzáadási szabályokat alkalmazva véletlen gráfokból álló mintahal-mazokat generáltunk, illetve egy lekicsinyített miRNS "stem-loop" struktúra neutrális hálózátat konstruáltuk meg. Levezettük a rekombinációt is figyelembe vevő determinisztikus (végtelen populációkra jellemző) és sztochasztikus (véges populációkra jellemző) populáció dinamikai egyenleteket. Ezek alapján numerikusan kiszámítottuk a genetikai robusztusság stationárius értékét véges és végtelen populációkban, valamint különböző topológiájú neutrális hálózatokon.

A miRBase internetes adatbázisból miRNS prekursor-szekvenciákat gyűjtöttünk. Meghatároztuk minden egyes miRNS prekursor-szekvencia másodlagos szerkezetét, és azonos szerkezettel rendelkező szekvenciák véletlen mintáját gyártottuk le. A véletlen minta és a természetben megtalálható prekursor-szekvenciák termodinamikai sokaságát mintavételeztük a robusztusságra történő adaptáció nyomait keresve.

Eredmények

A populáció szerkezet hatásai

A térbeli beágyazottság és a kölcsönhatások általánosabb hálózatai (mint például a modell szociális hálózatok) által indukált populációszerkezet alapvető hatással van az evolúciós dinamikára és annak kimenetelére. Ezek a hatások azonban eddig a topológiai részletekre érzékenyek bizonyultak. Mi egy minimális populációszerkezetet mutatunk be, amelyet a kölcsönhatások két hierarchikus szintje jellemez: (i) a szorosan kölcsönható lokális populációk mérete és (ii) a közöttük lévő keveredés (migráció) erőssége. Bízunk benne, hogy ezen minimál-modell segítségével lehetségessé válik a populációszerkezet topológiai részletektől független, általános hatásainak azonosítása. Modellünk segítségével a minimális populációszerkezet evolúciós játékokra kifejtett hatásait vizsgáljuk, és azt a természetes genetikai transzformáció fenntartásának problémájára alkalmazzuk.

Evolúciós játékok minimálisan strukturált populációkban

A [2] publikációkban egyedszintű sztochasztikus folyamatokból kiindulva, két egymást követő átlagter-közelítés segítségével levezettük egy minimálisan strukturált populáció evolúcióját meghatározó dinamikát. Ennek segítségével megmutattuk, hogy

1.1a Minimálisan strukturált populációkban a kooperáció dominál, amennyiben az előny (benefit) és költség (cost) hányadosa kisebb a lokális populációméretnél.

A kooperáció dominanciájához vezető folytonos átalakulás létezését hierarchikusan kölcsönható populációkban demonstráltuk.

1.1b A defektorok állandó beáramlása az ismételt fogolydilemma-játékban képes fenntartani a kooperációt.

Populációszerkezet-modellünket az ismételt fogolydilemma-játékokra alkalmazva egy meglepő mechanizmusra derül fény, mely során a defektorok állandó beáramlása képes a kooperáció fennmaradását garantálni.

1.1c A minimális térbeli strukturáltság képes az explicit térbeli beágyazás topológiai részletekre érzéketlen részleteit visszaadni.

Az ismételt fogolydilemma és a "kő-papír-olló" játékok fázisterét vizsgálva gazdag szerkezet jeleit tapasztaltuk, és képesek voltunk több explicit térbeli beágyazást alkalmazó modellben megfigyelt effektust reprodukálni, mint például a biodiverzitás fennmaradását és globális össz-cilációk kialakulását.

A természetes genetikai transzformáció fenntartása

A biológiai egyik alapkérdése, hogy a szexuális szaporodás hogyan képes fennmaradni. A természetes genetikai transzformáció (Natural genetic transformation, NGT) egy szexuális folyamat, melynek során egyes baktériumok képesek idegen eredetű DNS-t aktívan felvenni, és azt homológ kromoszomális szekvenciák helyére a genomjukba beépíteni. Mint azt korábban megmutatták [3], az NGT szerepe az előnytelen mutációk javításában állandó szelekciós körülmények között önmagában elégtelen a fennmaradás biztosítására. Alternatív magyarázatok hiányában látszólag nem marad más lehetőség, mint hogy az aktív DNS felvétel előnye abban rejlik, hogy tápanyagot biztosít a sejt számára.

A [4] publikációkban egy újszerű megközelítést fejlesztettünk ki a genomorganizáció hosszútávú dinamikájának (gének elvesztésének és felvételének) szimulációjára egy bakteriális fajban, amelyet nagy számú, térben elszigetelt, független környezeti fluktuációknak kitett populáció alkot.

1.2 Az NGT fennmaradását biztosítani tudja a lokálisan elvesztett, időszakosan szelektált gének visszatöltésében betöltött szerepe.

Megmutattuk, hogy gyenge populációk közti migráció jelenlétében az NGT képes fennmaradni egy, a lokálisan elvesztett, időszakosan szelektált géneket a faj kollektív génállományából visszatölteni képes mechanizmusként. A transzformáció gépezete a modellparaméterek széles tartományában fennmarad, amely könnyedén lefedi a természetes körülményeket. Ezek az eredmények azt implikálják, hogy az NGT elsődleges szerepe nem a táplálék biztosítása a sejt számára, hanem a lokálisan elvesztett vagy degradálódott gének pótlását biztosítani képes homológ szekvenciák felvétele.

A genotípus és fenotípus közötti leképezés

Az evolúciós változásról alkotott fogalmunk a biológiai szerveződés két aspektusán: a fenotípuson és a genotípuson alapul. Egy organizmus fenotípusa a fizikai, szerveződési és viselkedési manifesztációinak összessége. Egy organizmus genotípusa az öröklődő információ raktára, amely a benne kódolt fehérje- és RNS-molekulák legyártását vezényli, olyan molekulákat, amelyek egymással és a környezettel kölcsönhatva alakítják ki és tartják fenn a fenotípust. A szelekció a fenotípusra hat, az öröklődő variáció azonban a genotípus mutációján keresztül keletkezik. Következésképpen a természetes szelekción keresztüli evolúciós változashoz genetikai variációt tükröző fenotípusok közötti különbségek szükségesek. A fenotípusos evolúció folyamatát biofizikai elvekre és mechanizmusokra alapozva az evolúciós trajektóriákat meghatározó kényszereket tárhatjuk fel, kényszereket amelyeket a genetikai variációt fenotípusbeli különbségekké alakító folyamatok biofizikája ró ki [5].

A rekombináció hatása a genetikai robusztuságra

Mint azt korábban megmutatták [6], azonos fenotípushoz tartozó genotípusok által alkotott neutrális hálózatokon evolválódó populációkban mutációs robusztusság képes kialakulni azáltal, hogy a populáció a neutrális hálózatnak nagyobb neutralitását régióin koncentráliódik.

A [7] publikációkban a rekombináció szerepét vizsgáltuk és megmutattuk, hogy

2.1a A rekombináció jelentősen emeli a mutációs robusztusság mértékét

A végtelen populációs határeset stacionárius állapotát véletlen neutrális hálózatokon numerikusan kiszámítva megmutattuk, hogy a rekombináció gyakoriságának függvényében fokozottan megemelkedett mutációs robusztusság alakul ki.

2.1b A kialakuló többletrobosztusság mértéke érzékeny a topológiai részletekre és a populációméretre.

Véges populációk evolúcióját szimuláltuk különböző topológiájú, véletlen hálózatsokaságokból vett neutrális hálózatokon, valamint egy lekicsinyített miRNS neutrális hálózaton. Megmutattuk, hogy a rekombináció véges populációméret mellett is képes a populációt lokálisan megnövekedett robusztusságú régióin koncentrálni.

Bizonyítékok a robusztusság kongruens evolúciójára mikroRNS szekvenciákban

A genetikai robusztusság eredete nyitott kérdés: nem egyértelmű, hogy az közvetlenül alakul-e ki természetes szelekció folytán, vagy fenotípusos tulajdonságokra való szelekció korrelált mellékterméke. Különböző eukarióta fajokból származó mikroRNS (miRNS) szekvenciákat vizsgálva Borenstein és Ruppin [8] megmutatták, hogy a miRNS prekursor szekvenciák szignifikánsan megemelkedett robusztusságot mutatnak. A megfigyelt robusztusság a környezeti robusztusság hagyományos mértékeivel csak gyenge korrelációt mutatott, azt sugallva, hogy a miRNS szekvenciák robusztussága közvetlen eredménye a természetes szelekciónak. Ezek az eredmények meglepőek, mivel elméleti eredmények azt mutatják, hogy a genetikai robusztusság közvetlen evolúciójához nagy effektív populációméretek szükségesek, amelyek nem tapasztalhatóak többsejtű eukarióták között.

A [9] publikációkban megmutattuk, hogy:

2.2a Az irodalomban alkalmazott mintavételezési eljárások szignifikánsan eltérnek az egyenletes mintavételezéstől.

A Borenstein és Ruppin által alkalmazott mintavételezési eljárás a robusztusság szisztematikusan túlbecsüléséhez vezet.

2.2b A mikroRNS szekvenciák körében erős korreláció van jelen a genetikai és a környezeti robusztusság között

A környezeti robusztusság új mértékét vezettük be, amely a másodlagos szerkezetek termodinamikai sokaságán alapul. Ezt felhasználva megmutattuk, hogy az RNS-folding biofizikája erős korrelációt indukál a genetikai (mutációs) és a környezeti (termodinamikai) robusztusság között.

2.2c A miRNS szekvenciák körében tapasztalható genetikai robusztusság a környezeti robusztusságra való szelekció korrelált mellékterméke.

A többsejtű eukariótákra jellemző kis effektív populációméreteket figyelembe véve, a mutációs és termodinamikai robusztusság közötti korreláció erős bizonyíték arra, hogy a miRNS szekvenciák körében tapasztalt genetikai robusztusság a környezeti robusztusságra való szelekció folyamánya.

Következtetések

Sok kutatás foglalkozott evolúciós játékokkal véletlen gráfokon és magas szimmetriájú térbeli struktúrákon, sokkal kevesebb figyelem szentelődött azonban minimálisabb effektív populációszerkezetek vizsgálatára. Úgy véljük, az áltatunk leírt hierarchikus kölcsönhatási szintekkel jellemzett minimális populációszerkezet potenciálisan relevánsabb lehet természetes rendszerek széles skálájának megértésében, mint a topológiai részletekre érzékenyebb, kifinomultabb modellek.

Természetes genetikai transzformációval kapcsolatos eredményeink azt sugallják, hogy az aktív DNS-felvétel mechanizmusa fokozatos specializáció folyamataként alakulhatott ki egy általánosabb transzportmechanizmusból. Az NGT tehát nem a táplálék felvétel véletlen mellékterméke, hanem az erős gazdaságossági kényszereknek és fluktuáló környezeti körülményeknek kitett bakteriális genomokban óhatatlanul bekövetkező, folyamatos génvesztések pótlására kialakult mechanizmus.

Az öröklődő (mutációs) és nem öröklődő (termodinamikai) perturbációk közötti korreláció, és következésképpen a genetikai robusztusság evolúciójának kongruens mechanizmusa lehetséges, hogy kiterjed az RNS másodlagos szerkezettől különböző genotípus-fenotípus leképezésekre is. Folyamatban lévő munkánkban arra utaló bizonyítékot találtunk, hogy a mutációk hatása egy effektív hőmérséklettel jellemezhető. Ez az eredmény a mutációs és környezeti perturbációkra adott válaszok közötti szoros összefüggésre utal.

Hivatkozások

- [1] Darwin, C (1859) *The Origin of Species* (John Murray, London UK).
- [2] Szöllősi, GJ, Derényi, I (2008) Evolutionary games on minimally structured populations. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 78:031919.
- [3] Redfield, RJ, Schrag, MR, Dean, AM (1997) The evolution of bacterial transformation: sex with poor relations. *Genetics* 146:27–38.
- [4] Szöllősi, GJ, Derényi, I, Vellai, T (2006) The maintenance of sex in bacteria is ensured by its potential to reload genes. *Genetics* 174:2173–2180.
- [5] Fontana, W (2005) *The Topology of the Possible in: „Understanding Change: Models, Methodologies and Metaphors.”* (Palgrave Macmillan).
- [6] van Nimwegen, E, Crutchfield, JP, Huynen, M (1999) Neutral evolution of mutational robustness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:9716–9720.
- [7] Szöllősi, GJ, Derényi, I (2008) The effect of recombination on the neutral evolution of genetic robustness. *Math Biosci* 214:58–62.
- [8] Borenstein, E, Ruppin, E (2006) Direct evolution of genetic robustness in microRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:6593–6598.
- [9] Szöllősi, GJ, Derényi, I (2009) Congruent evolution of genetic and environmental robustness in micro-rna. *Mol Biol Evol* 26:867–874.

The thesis and its electronic supplement are available at <http://angel.elte.hu/~ssolo/thesis.html>.